

Zum Einfluß von Kohlenhydratinfusionen auf die Bildung von Calciumoxalat

**Histomorphologische Untersuchungen im Gewebe und
blutchemische Analysen im Serum von Versuchstieren**

von

Heinrich Gerhard Friedrich Weiland

aus

Passau

1976 # 202

Aus dem Pathologischen Institut
der Universität Erlangen-Nürnberg
Vorstand: Professor Dr. Volker Becker

Zum Einfluß von Kohlenhydratinfusionen auf die Bildung von Calciumoxalat

**Histomorphologische Untersuchungen im Gewebe und
blutchemische Analysen im Serum von Versuchstieren**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Heinrich Gerhard Friedrich Weiland
aus
Passau

Gedruckt mit Erlaubnis des Fachbereichs Medizin
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. E. Rügheimer

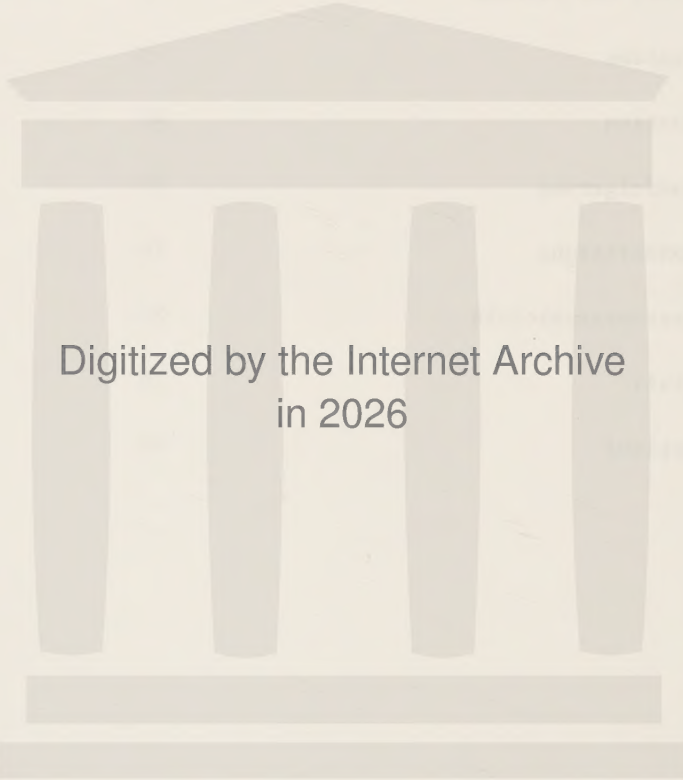
Referent: Prof. Dr. V. Becker

Tag der mündlichen Prüfung: 05. April 1976

Meinen lieben Großeltern
in Dankbarkeit
gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Einleitung und Problemstellung	1
Material und Methode	2
Ergebnisse	6
Diskussion	10
Schlußfolgerung	17
Zusammenfassung	18
Literaturverzeichnis	20
Bildteil	29
Lebenslauf	40



Digitized by the Internet Archive
in 2026

EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Niederschläge von Calciumoxalat in der Niere und in anderen Organen sind sichtbarer Ausdruck einer lokalen oder allgemeinen Oxalsäurestoffwechselstörung.

Der Pathomechanismus dieser Ausfällungen ist bei der primären Oxalose (CHOU und DONAHUE, 1952) und bei experimentellen Oxalat- bzw. Glykolvergiftungen (LARGIADER, 1960; DOERR et al., 1947) bekannt. Diskutiert wird hingegen noch die Pathogenese der sekundären urämischen Oxalose (BEDNAR et al., 1961), während sie bei Calciumoxalatniederschlägen nach hochdosierten Xylitinfusionen (THOMAS et al., 1970 und 1972) noch völlig offen ist (PESCH, 1973; BRAND, 1974).

In der vorliegenden Arbeit wird eine Abhängigkeit des Calciumoxalatausfalles von verschiedenen Kohlenhydratinfusionen bei stoffwechselgesunden und bei schwer stoffwechselgeschädigten Versuchstieren untersucht.

MATERIAL UND METHODE

Zur Verfügung standen insgesamt 176 männliche Kaninchen (Tab. 1) mit einem durchschnittlichen Körpergewicht von 3000 ± 100 g. Die Tiere wurden in Einzelkäfigen gehalten und konnten ad libitum feste (Altromin^R) und flüssige (Leitungswasser) Nahrung zu sich nehmen.

Die Kohlenhydratapplikation erfolgte als Infusion 5 %-iger, elektrolytfreier Lösungen von Xylit, Fruktose, Mannit, Sorbit und Glukose. Als kohlenhydratfreie Vergleichsinfusion wurde Tutofusin^R gegeben.

Zehn Tiere blieben ohne Infusionen. An ihnen wurden die Serumnormalwerte von Kreatinin, Harnstoff und Oxalsäure ermittelt.

V o r v e r s u c h e wurden an insgesamt 24 Tieren nach beidseitiger Ureterunterbindung durchgeführt. Als Prämedikation erhielten sie zwei Stunden vor der Operation je 1 ml Valium^R und Megaphen^R, als Narkose 5 ml Ketanest^R jeweils intramuskulär injiziert.

Nach Eröffnen der Bauchdecke mittels Längsinzision von etwa 10 cm Länge und Einlegen eines Wundspreizers wurden

die Ureteren freipräpariert und in Hilusnähe abgeklemmt. Hierauf erfolgte die Durchtrennung der Ureteren mit anschließender Umstechung des proximalen Stumpfes etwa 3 cm distal vom Nierenhilus. Die freien Enden der Harnleiter wurden mittels doppelter Ligatur durch nichtresorbierbares Nahtmaterial unterbunden. Anschließend wurde die Bauchdecke schichtweise verschlossen. Bei vier anurischen Tieren wurde dabei die Zeit ermittelt, in der sie ihrer Urämie erlagen. Von den restlichen zwanzig Kaninchen wurden jeweils fünf Tiere 24, 48, 72 und 96 Stunden post operationem durch Genickschlag getötet, ihnen 50 ml Blut entnommen und die Serumwerte von Kreatinin, Harnstoff bzw. Oxalsäure bestimmt. Bei der Sektion wurden folgende Organe in 70 %igem Alkohol fixiert: beide Nieren, Herz, Lunge, Pankreas, Gehirn, Milz, Leber und Aorta ascendens.

Nach Einbettung der Gewebe in Paraplast wurden die histologischen Schnitte mit Hämatoxilin-Eosin bzw. nach der von VOIGT angegebenen calciumspezifischen Methode (VOIGT, 1957; BRANDT, 1973) gefärbt. Die histomorphologische Untersuchung erfolgte im einfachen bzw. teilweise polarisierten Licht auf calciumhaltige Niederschläge, die als büschel- oder fächerartig strukturierte, doppellichtbrechende, gleißend helle Kristalle imponierten.

Phosphat- und carbonathaltige Calciumverbindungen konnten mit der KOSSA-Färbung (KOSSA, 1901) selektiert werden; sie zeigten keine Doppelbrechung.

Die Intensität der Niederschläge wurde semiquantitativ in fünf Klassen eingeteilt:

- = kein Niederschlag, (+) = Spur, + = deutlich, ++ = stark und +++ = sehr stark.

Die letzte Klasse schließt dabei den in der Fachliteratur gebräuchlichen Terminus des "Sternenhimmelphänomen" ein (Abb. 1 a und b). Außerdem wurde für die Calciumoxalatniederschläge mit Hilfe einer automatischen quantitativen Bildanalyse[†] die prozentuale Flächenbelegung durchgeführt.

Für den H a u p t v e r s u c h standen 142 Kaninchen zur Verfügung (Tab. 1). Von 78 Tieren wurden sechs Versuchsgruppen zu jeweils 13 Tieren gebildet, die nach Ureterunterbindung an den vier postoperativen Tagen täglich fünf Stunden lang mit jeweils einer der sechs verschiedenen Infusionslösungen (S. 2) über eine Ohrvene infundiert wurden. Bei einer maschinell gesteuerten Infusionsrate von 24 ml/h bedeutete dies bei den kohlenhydrathaltigen Infusionen eine Dosis von 0,4 g Kohlenhydrat/h.

[†]Classimat der Firma Leitz, Wetzlar

Weitere 10 Tiere mit beidseitiger Ureterunterbindung wurden nicht infundiert.

Von 54 nichtoperierten, stoffwechselgesunden Tieren wurden ebenfalls sechs Versuchsgruppen zu jeweils neun Tieren gebildet und die einzelnen Gruppen nach demselben Schema infundiert.

Weitere 10 nichtoperierte, stoffwechselgesunde Tiere ohne Infusion standen als Vergleichsgruppe aus dem Vorversuch zur Verfügung.

Alle Versuchstiere wurden 96 Stunden nach Versuchsbeginn, der als Zeitpunkt der Ureterunterbindung bzw. des Beginns der ersten Infusion definiert worden war, mittels Genickschlag getötet.

Blut und Organe (S. 3) wurden zur blutchemischen und histologischen Untersuchung entnommen.

Die statistische Auswertung der Befunde auf Homogenität der Infusionsgruppen erfolgte mittels des χ^2 -Tests bei $n > 60$ bzw. des exakten Fisher-Tests bei $n \leq 60$.

ERGEBNISSE

Die Vorversuche (Abb. 2 - 6) hatten gezeigt, daß die operativ-anurischen Kaninchen zwischen dem 4. und 5. Tag nach beidseitiger Ureterunterbindung an Urämie verstarben. Um vergleichbare Werte zu erhalten, wurden deshalb alle Tiere 96 Stunden nach Versuchsbeginn getötet.

Die blutchemischen Untersuchungen ergaben, daß nach der Ureterunterbindung das Serum - Kreatinin in Abhängigkeit von der Zeit deutlich anstieg und bereits nach 24 Stunden pathologische Werte erreichte (Abb. 2). Gleichermaßen verhielt sich der Serum - Harnstoff (Abb. 3), während sich die Konzentration der Serum - Oxalsäure nur langsam erhöhte und sich auch noch nach 96 Stunden Anuriedauer bei einigen Tieren Werte fanden, die an der oberen Grenze der Norm lagen (Abb. 4). Calciumoxalatniederschläge in der Niere traten nach 24 Stunden vorerst als Spuren in den Hauptstücken auf und nahmen in Abhängigkeit von der Zeit an Intensität zu (Abb. 5). Dabei waren sie final über das gesamte Nierenparenchym verteilt, wobei meistens stärkere Ausfälle in einem 1 cm breiten, nierenbeckennahen Markanteil zu finden

waren. Die hier gelegenen Sammelröhren waren durch grössere Kristalle weit dilatiert. Das auskleidende Epithel war abgeflacht, jedoch intakt. Eine entzündliche Reaktion des umgebenden Bindegewebes war in keinem Fall anzutreffen.

Die Kristalle entsprachen teils reinem Calciumoxalat, teils Calciumphosphat bzw. -carbonat oder setzten sich als Mischkristalle aus diesen Einzelbestandteilen zusammen (Abb. 6). Ihre GröÙe betrug etwa zwischen 10 und 100 μ .

Außer in der Niere fanden sich auch in der Lunge Calciumoxalatniederschläge. Sie traten in Spuren bei jeweils zwei der fünf Kaninchen mit 72 bzw. 96stündiger Anurie, in einem Fall mit deutlichem Ausfall nach 96 Stunden auf. Die übrigen Organe waren frei von Niederschlägen.

Die Ergebnisse der Hauptversuche sind in den Tabellen 2 und 3 und in den Abbildungen 7 - 8 dargestellt.

Bei nichtoperierten, stoffwechselgesunden Kaninchen mit oder ohne Infusion wurden Calciumoxalatkristalle in keinem Fall gefunden. Dagegen zeigten alle operierten, anurischen und somit schwer stoffwechselgestörten Tiere in den Nieren deutliche bis starke Calciumoxalatniederschläge, wobei sich morphologisch -

statistisch kein Unterschied ($p > 5 \%$) zwischen infundierten und nichtinfundierten Tieren ergab. Auch die Infusionsart war ohne Einfluß ($p > 5 \%$). Insbesondere trat für Xylit gegenüber den anderen Kohlenhydraten **k e i n** abweichendes Verhalten auf ($p > 5 \%$).

Dagegen bestand ein hochsignifikanter Unterschied ($p = 0,1 \%$) zwischen den operierten, anurischen und den nichtoperierten, stoffwechselgesunden, jedoch jeweils infundierten Tieren (Tab. 2).

Die in Korrelation zur semiquantitativen Auswertung der Intensität der Calciumniederschläge in den Nieren durchgeführte Flächenanalyse mittels des Classimaten (S. 4) ergab, daß auch bei stärkstem Befall (+++ = "Sternenhimmel") nie mehr als 2 % der Fläche eines Nierenschnittes von ausgefallenen Kristallen eingenommen worden war. Herdförmig, im nierenbeckennahen Mark, waren es jedoch gelegentlich bis zu 4 %. Bei der Einstufung in die Klasse "deutlicher Befall" (+) betrug dagegen der prozentuale Flächenanteil nur 0,1 - 0,2 %. Als einziges extrarenales Organ wies nur die Lunge Calciumoxalatniederschläge auf, die in den Kapillaren der Alveolarsepten reaktionslos lagen. Sie wurden ausschließlich bei den operierten, stoffwechselgestörten Tieren in 54 % dieser Fälle beobachtet, wobei 40 %

der Befallsklasse "Spur" = (+) entsprachen und 14 % in die Kategorie des deutlichen Befalls = + einzuordnen waren (Tab. 3).

Die blutchemischen Untersuchungen sind in den Abbildungen 7 und 8 dargestellt.

Nichtoperierte, stoffwechselgesunde Tiere hatten mit oder ohne Infusion normale Serumwerte von Kreatinin, Harnstoff und Oxalsäure. Pathologisch erhöht waren diese Werte durchwegs bei allen anurischen sowohl infundierten als auch nichtinfundierten Tieren. Die Infusionen hatten jedoch keinerlei Einfluß auf die normalen bzw. pathologischen Serumwerte von Kreatinin und Harnstoff der stoffwechselgesunden bzw. anurischen Tiere ($p > 5 \%$).

Im wesentlichen gleichsinnig war das Verhalten der Serumoxalsäure. Sie war geringfügig erhöht, sowohl bei den mit Glukose bzw. Xylit infundierten, als auch bei den nichtinfundierten, jeweils operativ-anurischen Versuchstieren.

DISKUSSION

In der Literatur findet sich eine k o n g e n i t a l e s t o f f w e c h s e l s t ö r u n g , die mit Calciumoxalatniederschlägen im Gewebe einhergeht. Bei dieser sogenannten p r i m ä r e n O x a l o s e (CHOU und DONAHUE, 1952; DUNN, 1955; SCHREIER, 1955; LARGIADER und ZOLLINGER, 1960; SCHÖLL und BERGER, 1971) kommt es infolge des angeborenen Enzymdefektes zu unphysiologisch hoher Konzentration von Glykol, das oxidativ zu Oxalsäure, einem in höheren Dosen stark toxisch wirksamen Stoffwechselmetaboliten, umgebaut wird. Die resultierende Hyperoxalämie und konsekutive Hyperoxalurie mit Werten bis zum Zehnfachen der Norm ist auch durch intermittierende Peritonealdialyse nicht zu beherrschen (NISSEN et al., 1973). Die resultierende Nephrocalcinose führt über Epithelnekrosen zu einer interstitiellen Nephritis, zu Schrumpfnieren und zum Tod in der Urämie. Bei länger andauernder Hyperoxalämie wird auch extrarenal Calciumoxalat abgelagert: so im Myokard, in der Media größerer Gefäße und im Lumen kleinerer Gefäße, auch insbesondere der Hirngefäße (BENNET und ROSENBLUM, 1961; SCHÖLL, 1971; KAISER, 1972; NISSEN et al., 1973;

ARBUS und SNIDERMAN, 1974; LEWIS et al., 1974), ferner im Stroma des Ovars, im Parenchym der Nebenschilddrüsen, in der Muskulatur der Ösophaguswand, in den Sublingualdrüsen, in den Faserknorpeln der Zwischenwirbelscheiben, im Trachealknorpel und im Rand der Spongiosabälkchen aus Femur, Sternum, Beckenkamm und Wirbelkörper (HAHLWEG, 1966; NISSEN et al., 1973).

Bei der alimentären Oxalatvergiftung mit Kleesalz oder Ammoniumoxalat sind gleichartige pathologisch-morphologische Befunde zu erheben (TÖBBEN, 1938; MACKENZIE et al., 1937; DOMANSKI, 1950; JUST, 1956; DAVID et al., 1968; JAMES et al., 1971).

Bei letalem Ausgang einer Intoxikation mit Äthylenglykol, der hauptsächlich als Gefrierschutzmittel verwendet wird, finden sich in den Nieren ebenfalls massive Ablagerungen von Calciumoxalat (SMITH, 1951). Tierexperimente bestätigten die Annahme, daß Äthylenglykol resp. Glykol oxidativ zur Oxalsäure umgebaut wird (CHIRAY et al., 1939; BOEMKE, 1943; DOERR et al., 1947 und 1949; WATTS, 1959).

Bei der sogenannten sekundären urämischen Oxalose treten in hohem Maße Calciumoxalatniederschläge auf, deren Intensität vom Grad der Nierenschädigung abhängig ist (ZOLLINGER et al., 1952;

MAKALUSO et al., 1959; BEDNAR et al., 1961; BENNINGTON et al., 1964; ZOLLINGER, 1966; ZAREMSKI et al., 1966; BANKL et al., 1967; BENEKE et al., 1973). Der Pathomechanismus ist noch ungeklärt.

Sicherlich spielt eine Verschiebung des ionischen Gleichgewichts eine bedeutende Rolle, wobei das Löslichkeitsprodukt aller Harnelektrolyte beeinträchtigt wird (TAKASAKI et al., 1968; KALLISTRATOS, 1972). Magnesiumarme Kost bzw. magnesiumfreie Infusionen über längere Zeit (RAPOPORT, 1969) sollen über eine Verringerung des Serummagnesiums bzw. eine Änderung des Magnesium-Calcium-Quotienten Calciumoxalatausfällung in der Niere begünstigen (WATCHORN, 1932; HAMMARSTEN, 1929 und 1937; GERSHOFF et al., 1961, 1962 und 1967; FORBES, 1971). Nach WÜSTENBERG (1972) zeigen sogar 53 % der Versuchstiere - Mäuse, Ratten und Hunde, nicht jedoch Affen - bei Magnesiummangel deutliche kristallablagerungen in der Niere, während man bei vermehrter Zufuhr von Magnesium, z.B. in Form seines Oxids, MgO , beobachtet, daß Calcium und Oxalat-Ionen in größerer Konzentration isoliert in Lösung bleiben (GERSHOFF et al., 1967; DU MONT et al., 1964). Bei ausreichend hohem Magnesiumspiegel wird die Lösungsstabilität um das 20fache erhöht (WÜSTENBERG, 1972). DESMARS und TAWASHI (1973) finden, daß Magnesium "in vitro" bei einem physiologischen p_H -Wert

auch bei Überschreiten der absoluten Lösungskapazität immer noch als kraftvoller Inhibitor für das Wachstum von Oxalatkristallen wirkt. Bereits ausgefallenes Calciumoxalat geht jedoch auch nach übermäßiger Magnesiumzufuhr nicht mehr in Lösung. Die Kristallgröße bleibt u n v e r ä n d e r t . Nach den Tierversuchen von WATCHHORN (1932) sind überdies hohe Dosen von Magnesium a l l e i n keine geeignete Steinprophylaxe: bei reiner, excessiver Magnesiumgabe findet sich durchwegs eine Nephrolithiasis. Erst bei zusätzlicher, gleichermaßen hochdosierter Calciumzufuhr werden keine Calciumoxalatablagerungen mehr beobachtet. Anscheinend kommt dem Verhältnis $\frac{\text{Magnesium}}{\text{Calcium} \times \text{Oxalat}}$ besondere Bedeutung zu (TAKASAKI et al., 1968). Dieses Gleichgewicht ist besonders empfindlich, da Magnesiummangel auch gleichzeitig zu einer Störung der Freisetzung von Calcium aus dem Knochenreservoir führt (RAPOPORT, 1969). Nur e i n - s e i t i g e Gabe von Magnesium vermag allein ihrerseits bei weiblichen Ratten häufig zu typischen makroskopischen Veränderungen an den inneren Sexualorganen zu führen, wie etwa Stauung blutig tingierter Flüssigkeit im Cavum eines prall und unförmig angeschwollenen Uterus. Bei den männlichen Ratten beobachtet man in einer geringeren Häufigkeit knorpelig veränderte Konsistenz der Samenbläschen (WATCHHORN, 1932).

Ein Mangel an den Vitaminen der B-Gruppe, insbesondere an B₆ (GERSHOFF et al., 1959, 1961, 1962, 1964 und 1967; FARAGALLA et al., 1963; MC COMBS et al., 1972) und an den fettlöslichen Vitaminen sowie an Vitamin C bewirkt ebenso wie ein Defizit von Zitronensäure das Auftreten von Calciumoxalatkristallen in der Niere (LEERSUM, 1928; BLISS et al., 1933; HAMMARSTEN, 1937; LAMBDEN et al., 1954). Dabei soll B₆ eine enzymatische Oxidation katalysieren, bei der biochemische Vorstufen der Oxalsäure aufgebrochen sowie zu CO₂ und Wasser abgebaut werden (GERSHOFF et al., 1962). Die Wirkungsweise der anderen Inhibitoren ist nicht geklärt.

Hyperoxalurie mit Nephrolithiasis findet sich auch generell bei chronischer Diarrhoe und Steatorrhoe (CASPARY, 1975) und einer Reihe weiterer gastroenterologischer Erkrankungen: Colitis ulcerosa, Morbus Crohn (DEEREN et al., 1962), nach Ileumresektion über 1 m (EARNEST et al., 1974), nach Anlage eines Dünndarm-Bypasses (O'LEARY, 1974), chronischer Pankreatitis, Sprue und nach litholytischer Langzeitbehandlung von Cholesterin-Gallensteinträgern mit Chenodesoxycholsäure (CASPARY, 1975). Allgemein durchgesetzt hat sich als Erklärung dafür die von CHADWICK und DOWLING (1972) aufgestellte Hyperabsorptionstheorie. Statt 6 % des angebotenen Nahrungsoxalats werden bis zu 30 % enteral aufgenommen. Nach EARNEST et al. (1974)

ist die Ursache zum einen in einer Konzentrationsverminderung des intraluminalen Calciums zu sehen, da es - etwa bei Fettresorptionsstörungen - durch Bindung an freie Fettsäuren als unlösliche Kalkseife ausfällt und nicht mehr zur Bildung des nichtresorbierbaren Calciumoxalates zur Verfügung steht. Zum anderen steigern Gallensäuren nach Ileumresektion bzw. aus therapeutischen Gründen oral verabfolgte Gallensäuren (Chenodesoxycholsäure) im Kolon die Resorptionsquote für Oxalat-Ionen (CASPARY, 1975).

Nach einigen Beobachtungen sollen Calciumoxalatniederschläge in der Niere bzw. in der Niere und im Gehirn nach Applikation hoher Dosen von Xylit auftreten (THOMAS et al., 1970 und 1972; EVANS et al., 1973; BÜNGENER, 1973; BENEKE et al., 1973; SCHRÖDER et al., 1974). Bei den beschriebenen Fällen handelt es sich durchwegs um schwerkranke Patienten, wobei überdurchschnittlich häufig Nieren- sowie Lungenkrankheiten vorkommen und in einem Fall eine chronische Pankreatitis besteht, also Erkrankungen, bei denen häufig Calciumoxalatniederschläge auftreten (S.14 und 11).

Anderen Untersuchungen zufolge findet sich bei 200 Verstorbenen der Intensivstation kein statistischer Unterschied im Auftreten von Calciumoxalatkristallen in der Niere bei Patienten, die zuvor Infusionen von Xylit bzw. anderen kohlenhydraten erhalten hatten oder ohne Infu-

sionstherapie geblieben waren (PESCH et al., 1974; KRAMPF, 1976; MENZEL, 1976). Eine Abhängigkeit der Calciumoxalatniederschläge in der Niere besteht jedoch von der absoluten Menge an Oxalsäure im Nierengewebe und von niereneigenen Vorerkrankungen (MENZEL, 1976). Offengeblieben ist bis jetzt der Krankheitswert dieser Calciumoxalatniederschläge (PESCH et al., 1974 und 1976). Nach einmaliger subkutaner Injektion von 100 mg/kg Körpergewicht Natriumoxalat zeigen Kaninchen innerhalb von 24 Stunden in den Nieren massive Niederschläge von Calciumoxalat, die jedoch nach zwei Wochen ohne Therapie verschwunden sind. Die anfängliche, durch den tubulären Block bedingte Erhöhung der Serumwerte von harnpflichtigen Substanzen normalisiert sich ebenfalls in diesem Zeitraum. Infusionen, insbesondere auch von Xylit, haben darauf keinen Einfluß (EIDAM, 1976).

Diese Befunde stimmen mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit überein. Die mit verschiedenen Kohlenhydraten (0,4 g/kg, h innerhalb vier Tagen und fünf Stunden täglich) infundierten, anurischen Kaninchen weisen nicht mehr Calciumoxalatniederschläge in der Niere auf, als diejenigen Tiere, die Elektrolyte infundiert bekommen bzw. ohne Infusion bleiben. Dagegen werden bei nichtoperierten, stoffwechselgesunden und nach demselben Schema infundierten Kaninchen **k e i n e** Calciumoxalatniederschläge gefunden.

Die extreme, metabolisch-azidotische Stoffwechselsituation der anurischen Kaninchen führt außer zu einer Erhöhung der endogen entstandenen Oxalsäure und der anderen harnpflichtigen Substanzen auch zu einer von RAPOPORT (1969) beschriebenen, azidose-bedingten Calciummobilisation aus dem Knochen. Vorwiegend in den p_H -regulatorischen Organen, Niere und Lunge, verbindet sich das als freies Oxalat-Ion hochtoxische Stoffwechselgift mit den vermehrt freigesetzten Calcium-Ionen zum biochemisch inerten Calciumoxalat, das als unlösliches Kristall ausfällt. Bei entsprechend großen Konglomeraten kann das bei längerer Verweildauer - etwa im Lumen von Nierentubuli - zu einer Drucknekrose des umgebenden Epithels führen.

SCHLUSSFOLGERUNG

Kohlenhydratinfusionen von maximal 0,4 g/kg Körpergewicht und Stunde bewirken für sich allein **keine** Oxalatniederschläge in der Niere oder anderen Organen. Die in einer azidotischen Stoffwechselsituation entstandenen Calciumoxalatablagerungen sind als Entgiftungsreaktion des Körpers zu sehen, um Spitzen der Serumoxalat-Konzentration abzuf puffern. Bei einer vorübergehenden Stoffwechselentgleisung ist diese Form der Oxalose ohne

Krankheitsbedeutung, da nur wenige Prozent der Nierentubuli funktionell ausfallen.

ZUSAMMENFASSUNG

Bei insgesamt 176 männlichen, erwachsenen Kaninchen wurde der Einfluß von sechs verschiedenen Infusionslösungen - Glukose, Fruktose, Xylit, Sorbit, Mannit, Elektrolyte - auf den Ausfall von Calciumoxalat in den Nieren und anderen Organen untersucht sowie die Serumwerte von Kreatinin, Harnstoff und Oxalsäure bestimmt.

Nach beidseitiger Ureterunterbindung kam es bei operativ-anurischen Tieren mit zunehmender Urämie innerhalb von 96 h in den Tubuli der Nieren zu einem deutlichen bis sehr starken Ausfall von Calciumoxalat bzw. calciumoxalathaltigen Mischkristallen. Diese nahmen bei stärkerer Ablagerung, dem sogenannten "Sternenhimmelphänomen", nie mehr als 2 % der Gesamtfläche ein. Als Ausdruck der blockierten Harnausscheidung waren die Serumwerte von Kreatinin und Harnstoff stark pathologisch, die der Oxalsäure jedoch - durch den Ausfall als Calciumoxalat - nur geringfügig erhöht.

Geringe Niederschläge von Calciumoxalat fanden sich in den alveolarseptalen Kapillaren der Lungen von etwas mehr als der Hälfte dieser Tiere.

Bei nichtanurischen, stoffwechselgesunden Tieren waren die Serumwerte normal und die Nieren frei von Calciumoxalatniederschlägen. Die Infusion von Elektrolyten bzw. von fünf verschiedenen Kohlenhydraten beeinflusste die untersuchten Parameter in keiner Weise: infundierte Tiere verhielten sich bezüglich der bestimmten Blutserumwerte und der Organhistologie wie gesunde, nichtinfundierte Kontrolltiere.

Die extreme, metabolisch-azidotische Stoffwechsellage der anurischen Kaninchen *a l l e i n* hatte zu dem Anstieg der harnpflichtigen Substanzen im Serum und den Niederschlägen von Calciumoxalat in den stark durchbluteten und p_H -regulatorischen Organen Niere und Lunge geführt.

LITERATURVERZEICHNIS

ARBUS, G.S., S. SNIDERMAN:

Oxalosis with Peripheral Gangrene
Arch. Path. 97, 107 (1974)

BANKL, H., H. REGELE:

Zur Frage der sekundären Oxalose
Virchows Arch. path. Anat. 342, 97 (1967)

BEDNAR, B., A. JIRASEK, J. STEJSKAL, M. CHYTIL:

Die sekundäre urämische Oxalose
Zentr. Bl. f. Allg. Path. 102, 289 (1961)

BENEKE, G. und K. PAULINI:

Morphologie und mögliche Ursachen von
Kristallablagerungen im Gewebe nach
Infusionstherapie
In: BEISBARTH, H. et al.: "Die Bau-
steine der parenteralen Ernährung"
Enke-Verlag, Stuttgart (1973)

BENNET, B., C. ROSENBLUM:

Identification of Calcium Oxalate
Crystals in the Myocardium in Patients
with Uremia
Lab. Invest. 10, 947 (1961)

BENNINGTON, J.L., S.L. HABER, J.V. SMITH, W.E. WARNER:

Crystals of Calcium Oxalate in the Human
Kidney
Amer. J. clin. Path. 41, 8 (1964)

BLISS, A.R., G.R. LIVERMORE, E.O. PRATHER:

The Relation of Vit. A und Vit. D to
Urinary Calculus Formation
J. Urol. 30, 639 (1933)

BOEMKE, F.:

Beitrag zur Toxikologie und Pathologie
des Äthylenglykols (Glysantin)
Virchows Arch. 310, 106 (1943)

BRAND, K.:

Die Reaktion der Transketolase beim
Stoffwechsel des Xylits
In: BECKER, V.: Gastroenterologie und
Stoffwechsel. Aktionen und Interaktionen.
Verlag Witzstrock, Baden-Baden (1974)

- BRANDT, G.: Zur Fixation von Gewebe für den histochemischen Kalziumnachweis nach Voigt
Acta histochemica, Suppl. Bd. XIII, 73 (1973)
- BUNGENER, W.: Kalziumoxalatausfällungen in Niere und Gehirn nach hochdosierter Xylitininfusion.
Beobachtung an 4 Sektionsfällen
Zbl. allg. Path. 117, 204 (1973)
- CASPARY, W.F., J. TÖNISSEN, P.G. LANKISCH et al.: Sekundäre Hyperoxalurie und intestinale Oxalsäureresorption bei gastroenterologischen Erkrankungen
29. Tagung der Dtsch. Ges. für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, Würzburg, 1974, Nr. 20
- CASPARY, W.F.: Erworbene Hyperoxalurie und Nephrolithiasis bei gastroenterologischen Erkrankungen ("enterale" Hyperoxalurie)
Dtsch. med. Wschr. 100, 1509 (1975)
Georg Thieme Verlag, Stuttgart
- CHADWICK, V.S., K. MODHA, R.H. DOWLING: Mechanism of secondary hyperoxaluria in ileal resection
In: BOCK, P., W. GEROK (ed.): Bile Acids in Human Diseases
Schattauer: Stuttgart - New York, 1972, 243
- CHADWICK, V.S., K. MODHA, R.H. DOWLING: Mechanism of hyperoxaluria in patients with ileal dysfunction
New Engl. J. Med. 289, 172 (1973)
- CHADWICK, V.S., K. MODHAM R.H. DOWLING: Hyperoxaluria with ileal dysfunction
New Engl. J. Med. 290, 108 (1974)
- CHIRAY, M., L. JUSTIN, J. ALBOT, J. DIERYCK: Aspects histologiques de la Lithiase oxalique expérimentale par l'éthylène glycole
Ann. Anat. Path. 16, 393 (1939)

CHOU, L.Y., W.L. DONOHUE:

Possible "Inborn Error of Metabolism"
with Nephrolithiasis and Nephrocalcinosis
Due to Calcium Oxalate as the Predo-
minating Features
Pediatrics 10, 660 (1952)

DAVID, H., J. UELINGS:

Feinmikroskopische Strukturänderungen
der Niere nach chronischer Applikation
von Natriumoxalat (s.c.)
Beitr. path. Anat. 136, 284 (1968)

DEEREN, J.J., J.G. PORUSH, M.F. LEVITT et al.:

Nephrolithiasis as a complication of
ulcerative colitis and regional enteritis
Ann. intern. Med. 56, 843 (1962)

DESMARS, J.F., R. TAWASHI:

Dissolution and Growth of Calcium Oxalate
Monohydrate
I. Effekt of Magnesium and pH
In: Biochemica et Biophysika Acta 313,
256 (1973)

DOERR, W., A. KRAFT, J. RAUSCHKE:

Über experimentelle Glykolvergiftung
Klin. Wschr. 24/25, 749 (1946/47)

DOERR, W.:

Pathologische Anatomie der Glykolvergif-
tung und des Alloxandiabetes.
Sitzungsberichte d. Heidelberger Akademie
d. Wissenschaften
Springer Verlag, Heidelberg (1949)

DOMANSKI, Th.J.:

Experimental Urolithiasis: Calcium-
Oxalate Stone
Amer. J. clin. Path. 20, 707 (1950)

DUNN, H.G.:

Oxalosis
Amer. J. Dis. Child. 90, 58 (1955)

EARNEST, L.D., G. JOHNSON, M.E. WILLIAMS et al.:

Hyperoxaluria in Patients with Ileal
Resection: An Abnormality in Dietary
Absorption
Gastroenterology 66, No. June (1974)

- EIDAM, U.-v.: Schicksal von Calciumoxalatkristallen
in der Niere im Tierexperiment
Inaugural-Dissertation, Erlangen, 1976
- EVANS, G.-v., G. PHILLIPS, T.M. MUKHERJEE, M.R. SNOW, J.R.
LAWRENCE, D.W. THOMAS:
Identification of crystals deposited
in brain and kidney after xylitol ad-
ministration by biochemical, histo-
chemical and electron diffraction methods
J. clin. Path. 26, 32 (1973)
- FARAGALLA, F.F., S.N. GERSHOFF:
Interrelations among Magnesium, Vitamin
 B_6 , Sulfur and Phosphorus in the Forma-
tion of kidney Stones in the Rat
J. Nutr. 81, 60 (1963)
- FORBES, R.M.: Attempts to Alter Kidney Calcification
in the Magnesium Deficient Rat
J. Nutr. 101, 35 (1971)
- GERSHOFF, S.N.: Vitamin B_6 and Oxalate Metabolism
Vitamins Hormones 22, 581 (1964)
- GERSHOFF, S.N., S.B. ANDRUS:
Dietary Magnesium, Calcium and Vitamin
 B_6 and Experimental Nephropathies in Rats:
Calciumoxalate Calculi, Apatite Nephro-
calcinosis
J. Nutr. 73, 308 (1961)
- GERSHOFF, S.N., S.B. ANDRUS:
Effect of Vitamin B_6 and Magnesium on
Renal Deposition of Calciumoxalate
Induced by Ethylen Glycole Administra-
tion
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 109, 999 (1962)
- GERSHOFF, S.N., F.F. FARAGALLA:
Endogenous Oxalate Synthesis and Glycine,
Serine, Desoxypyridoxine Interrelation-
ships in Vitamin B_6 -deficient Rats
J. Biol. Chem. 234, 2391 (1959)
- GERSHOFF, S.N., F.F. FARAGALLA, D.A. NELSON, S.B. ANDRUS:
Vitamin B_6 Deficiency and Oxalate Nephro-
calcinosis in the Cat
Amer. J. Med. 27, 72 (1959)

GERSHOFF, S.N., E.L. PRIEN:

Effect of Daily MgO and Vitamin B₆
Administration to Patients with
Recurring Calcium Oxalate Stones
Am. J. Clin. Nutr. 20, 393 (1967)

HAHLWEG, G., G. ORF: Sogenannte fibroplastische Myocarditis
bei Oxalose
Path. Microbiol. 29, 1 (1966)

HAMMARSTEN, G.: On Calcium Oxalate and its Solubility
in the Presence of Inorganic Salts with
Special Reference to the Occurrence of
Oxaluria
Compt. Rend. Trav. Lab. Carlsberg 17,
11 (1929)

HAMMARSTEN, G.: Calciumoxalat als Steinbildner in den
Harnwegen speziell mit Rücksicht auf
die Bedeutung des Magnesiums
Lunds Universitets Arsskrift N.F.Avd. 2
Nr. 12 (1937)

JAMES, M.P., A.A. SEAWRIGHT, D.P. STEELE:

Experimental Acute Ammonium Oxalate
Poisoning of Sheep
Australian Veterinary J. 47, 9 (1971)

JUST, M.: Experimentelle Beiträge zum Verhalten
exogener Oxalsäure im Tierkörper
Inaug.-Diss., Basel (1956)

KAISER, H.: Nierenoxalose mit Herzbeteiligung
Zbl. allg. Path. path. Anat. 103, 574
(1972)

KALLISTRATOS, G.: Einige physikalisch-chemische Unter-
suchungen zur Nierensteinbildung und
-auflösung (unter Berücksichtigung der
kalzium- und magnesiumhaltigen Konkre-
mente Oxalat/Phosphat)
Z.F. Urologie u. Nephrol. 65, 607 (1972)

KOSSA, v.J.: Über die im Organismus künstlich erzeug-
baren Verkalkungen.
Beitr. path. Anat. 29, 163 (1901)

- KRAMPF, F.D.: Zur Frage der Calciumoxalatbildung in verschiedenen Organen nach Infusionstherapie. Eine histomorphologisch-statistische Untersuchung bei Verstorbenen
Inaug.-Diss., Erlangen (1976)
- LAMBEN, M.P., G.A. CHRYSTOWSKI:
Urinary Oxalate Excretion by Man Following Ascorbic Acid Ingestion
Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 85, 190 (1954)
- LARGIADER, F.: Oxalose II. Experimentelle Untersuchungen an der Ratte
Virch. Arch. path. Anat. 333, 390 (1960)
- LARGIADER, F., H.U. ZOLLINGER:
Oxalose I. Empirische Untersuchungen
Virch. Arch. path. Anat. 333, 365 (1960)
- O'LEARY, J.P., W.C. TJOMAS jr., E.R. WOODWARD:
Urinary tract stone after small bowel bypass for morbid obesity
Am. J. Surg. 127, 142 (1974)
- LEERSUM E.C., van: Vitamin A Deficiency and Urolithiasis
J. Biol. Chem. 76, 137 (1928)
- LEWIS, H.D., H.A. LOWENSTAM, G.R. ROSSMAN:
Oxalate Nephrosis and Crystalline Myocarditis
Arch. Path. 98, 145 (1974)
- MACALUSO, P.M., N.O. BERG:
Calcium Oxalate Crystals in Kidneys in Acute Tubular Nephrosis and other Renal Diseases with Functional Failure
Acta path. microbiol. Scand. 46, 197 (1959)
- MACKENZIE, C.G., E.V. MCCOLLUM:
Some Effects of Dietary Oxalates on the Rat
Amer. J. Hyg. 25, 1 (1937)
- MCGOMBS, H.L., S.N. GERSHOFF:
Effect of Vitamin B₆ Deficiency on the Rat Kidney
Lab. Invest. 26, 515 (1972)

- MENZEL, H.: Kohlenhydratinfusionen und Calcium-oxalat. Histomorphologische und biochemische Untersuchungen an den Nieren und im Serum bei Verstorbenen. Inaug.-Diss., Erlangen (1976)
- DU MONT, H.L., P. NOWAK: Überlegungen und Untersuchungen zur Frage der Harnsteinprophylaxe Magnesium Z. Urol. 1, 3 (1964)
- NISSEN, P., H.G. JESTER, J. GILLE, R. KLUGE: Primär endogene Oxalose mit klinisch manifestem Gefäßbefall Dtsch. med. Wschr. 98, 1714 (1973)
- PESCH, H.-J., F.-D. KRAMPF, H. WEILAND, H. BAUDISCH: Zur Kalzium-Oxalatbildung nach Infusion von verschiedenen Kohlenhydraten In: BECKER, V.: "Gastroenterologie und Stoffwechsel". Aktionen und Interaktionen. Verlag G. Witzstrock, Baden-Baden (1974)
- PESCH, H.-J., F.-D. KRAMPF, H. MENZEL, H. WEILAND, U.-W. EIDAM, H. PRESTEL, H. HEID: Zur Wirkung von Kohlenhydratinfusionen auf die Bildung von Calciumoxalatniederschlägen in der Niere: morphologische und biochemische Befunde bei Verstorbenen und im Tierexperiment Int. J. Vit. Nutr. Res., 15. Suppl., i. Druck (1976)
- RAPOPORT, S.M.: Medizinische Biochemie VEB-Verlag, Volk und Gesundheit, Berlin (1969) S. 866 u. S. 871
- SCHÖLL, A.: Vergleichende biotische und autotische Untersuchungen bei primärer (endogener) Oxalose Dtsch. Med. Wschr. 96, 294 (1971)
- SCHÖLL, A., H. BERGER: Zur Frage der primären und sekundären Oxalosen Med. Welt 20, 849 (1971)
- SCHREIER, K.: Die Oxalurie und Oxalose Hdb. Inn. Med. Bd. 7/2, 875 (1955)

- SCHRÖDER, R., W.F. de LACROIX, U. FRANZEN, P.J. KLEIN,
W. MÜLLER:
Therapie-bedingte Form einer renocerebralen Oxalose
Acta neuropath. 27, 181 (1974)
- SMITH, D.E.:
Morphologic Lesions Due to Acute and Subacute Poisoning with Antifreeze (Ethylene Glycol)
Arch. Path. 51, 432 (1951)
- TAKASAKI, E., E. SHIMANO:
The Urinary Excretion of Oxalic Acid and Magnesium in Oxalate Urolithiasis
Invest. Urol. 5, 303 (1968)
- THOMAS, D.W., J.B. EDWARDS, R.G. EDWARDS:
Examination of Xylitol
New Engl. J. Med. 283, 437 (1970)
- THOMAS, D.W., J.B. EDWARDS, J.E. GILLIGAN, J.R. LAWRENCE,
R.G. EDWARDS:
Complications Following Intravenous Administration of Solutions Containing Xylitol
Med. J. Austr. 1, 1238 (1972)
- TÖBBEN, H.:
Zur Frage der Nierenschädigung bei Oxalsäurevergiftung
Virch. Arch. path. Anat. 302, 246 (1938)
- VOIGT, G.E.:
Ein neuer histotopochemischer Nachweis von Calcium
Acta histochem. 4, 122 (1957)
- WATCHORN, E.:
The Effects of Excessive Intake of Magnesium by the Rat; Especially Concerning the Factors Relating to the Production of Renal Calculi
J. Hyg. 35, 156 (1932)
- WATTS, P.S.:
Effects of Oxalic Acid Ingestion by Sheep
J. agric. Sci. 52, 244 (1959)
- WÜSTENBERG, P.-w.:
Der Stoffwechsel des Magnesiums aus nephrologischer Sicht
Z. F. Urol. u. Nephrol. 65, 241 (1972)

ZAREMBSKI, P.M., A. HODGKINSON, F.H. PARSONS:

Elevation of the Concentration of
Plasma Oxalic Acid in Renal Failure
Nature, Vol. 212, No. 5061, 511 (1966)

ZOLLINGER, H.U.:

Niere und ableitende Harnwege
In: DOERR, W., E. UEHLINGER: "Spezielle
pathologische Anatomie", Bd. 3,
Springer Verlag (1966)

ZOLLINGER, H.U., H. ROSENMUND:

Urämie bei endogen bedingter subakuter
und chronischer Calcium-Oxalat-Niere
Schweiz. med. Wschr. 82, 1261 (1952)

Gruppe Inf.	Op ⁺ Inf. ⁺	Op ⁺ Inf. ⁻	Op ⁻ Inf. ⁺	Op ⁻ Inf. ⁻	Op ⁺ Inf. ⁻ Vorversuch	Σ
Ø	—	10	—	10	24	44
Elektro- lyte	13	—	9	—	—	22
Fructose	13	—	9	—	—	22
Sorbit	13	—	9	—	—	22
Mannit	13	—	9	—	—	22
Xylit	13	—	9	—	—	22
Glucose	13	—	9	—	—	22
Σ	78	10	54	10	24	176

Tab. 1:

Zahlenmäßige Zuordnung der im Vor- und Hauptversuch verwandten Versuchstiere (Gruppen) zu den verschiedenen Infusionen.

Op⁺ = Tiere mit operativer Anurie nach beidseitiger Ureterunterbindung

Op⁻ = stoffwechselgesunde Tiere ohne Ureterunterbindung

Inf⁺ = infundierte Tiere

Inf⁻ = nichtinfundierte Tiere

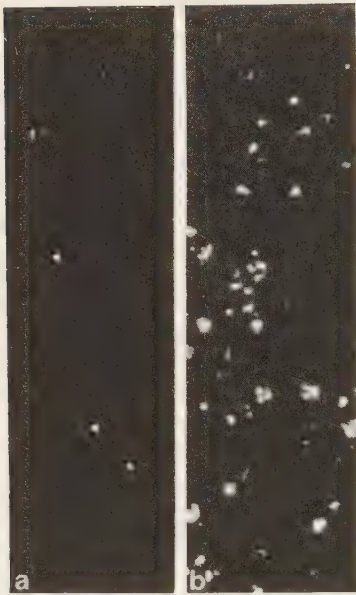


Abb. 1:

Calciumoxalatniederschläge in den Tubuli der Nierenrinde von anurischen Kaninchen nach beidseitiger Ureterunterbindung.

- a. in Spuren (kaninchen Nr. 14, 48 h post op. ohne Infusion)
- b. mit starker Ablagerung (Kaninchen Nr. 24, 96 h post op. ohne Infusion)
(Färbung nach VOIGT, 40-fache Vergrößerung bei polarisiertem Licht)

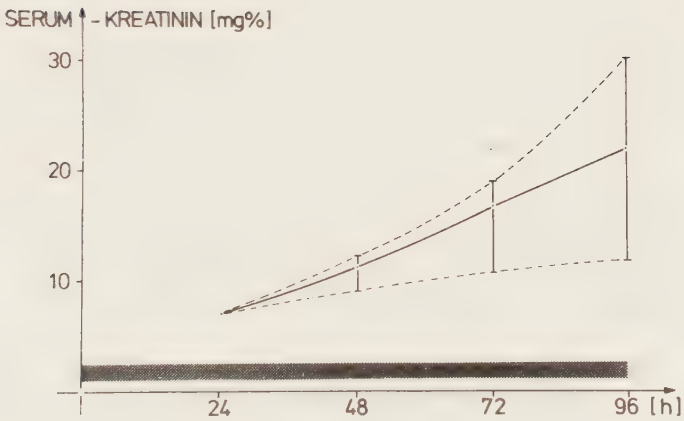


Abb. 2:

Anstieg (Mittelwert und Streuung) des Serum - Kreatinins bei 20 anurischen Kaninchen in Abhängigkeit von der Zeit nach beidseitiger Ureterunterbindung (Normbereich schraffiert)

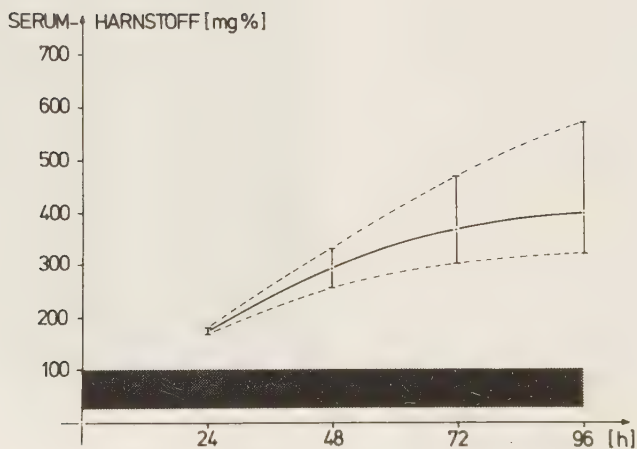


Abb. 3:

Anstieg (Mittelwert und Streuung) des Serum - Harnstoffes bei 20 anurischen Kaninchen in Abhängigkeit von der Zeit nach beidseitiger Ureterunterbindung (Normbereich schraffiert)

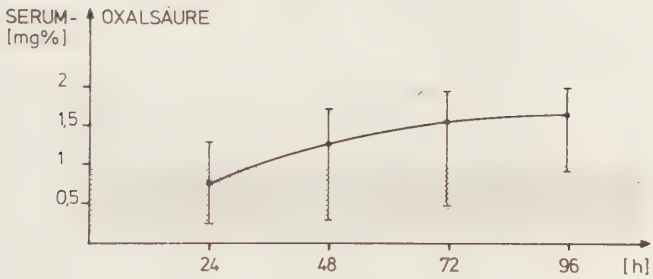


Abb. 4:

Anstieg (Mittelwert und Streuung) der Serum - Oxalsäure bei 20 anurischen Kaninchen in Abhängigkeit von der Zeit nach beidseitiger Ureterunterbindung (Normbereich schraffiert)

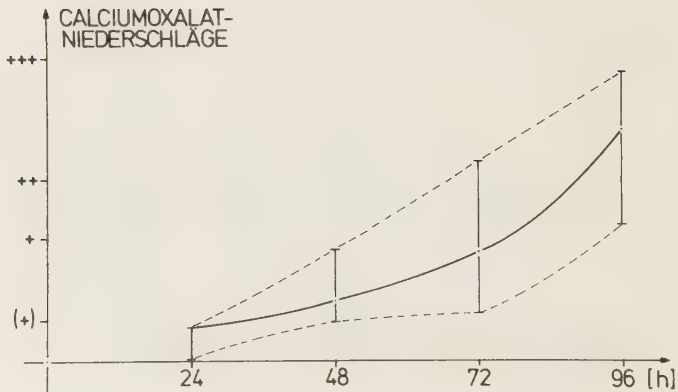


Abb. 5:

Zunahme (Mittelwert und Streuung) der Calciumoxalatniederschläge in den Nieren von 20 anurischen Kaninchen in Abhängigkeit von der Zeit nach beidseitiger Ureterunterbindung.

- (+) = Spur
- + = deutlich
- ++ = stark
- +++ = sehr stark = "Sternenhimmelphänomen"

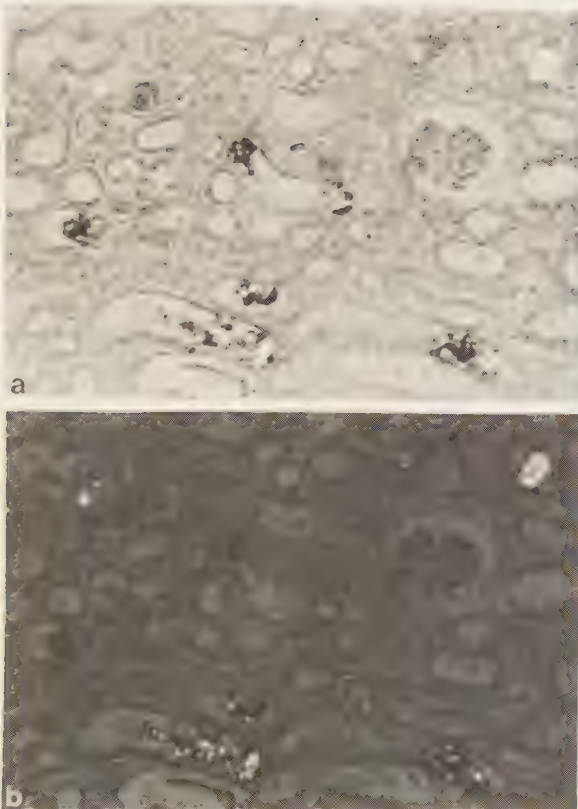


Abb. 6:

Kaninchen Nr. 102, 96 h nach Ureterunterbindung beidseits nach viermaliger Glukose-Infusion, Niere mit reaktionslos in mehreren Nierentubuli gelegenen, hell leuchtenden Calciumoxalatkristallen (rechts und links oben) und calciumoxalathaltigen Mischkristallen (vorwiegend in der unteren Bildhälfte).

(a und b: identische Abschnitte mit unterschiedlich polarisiertem Licht; Färbung nach VOIGT, Vergrößerung

		Op- Inf+ (n=54)		Op+ Inf+ (n=78)	
Calcium-Oxalat- nieder- schläge	Infusionen	Ø	Spur – „Sternen- himmel“	Ø oder Spur	deutlicher Befall – „Sternen- himmel“
	Elektrolyte	9	—	—	13
	Xylit	9	—	—	13
	Fructose	9	—	—	13
	Mannit	9	—	—	13
	Sorbit	9	—	—	13
	Glucose	9	—	—	13

Tab. 2:

Vergleich der Calciumoxalatniederschläge in den Nieren bei 54 stoffwechselgesunden (Op^-) und 78 anurischen (Op^+) Kaninchen nach verschiedenen Infusionen (Inf^+).
 ("Sternenhimmelphänomen" = +++ = sehr starke Niederschläge von Calciumoxalat)

Infusionen Befalls- intensität	Ø	Elektro- lyte	Fructose	Sorbit	Mannit	Xylit	Glucose	Σ
Ø	6	6	5	6	8	6	5	42
(+)	6	6	6	5	4	5	6	38
+	2	1	2	2	1	2	2	12
++	—	—	—	—	—	—	—	—
+++	—	—	—	—	—	—	—	—
n =	14	13	13	13	13	13	13	92

Tab. 3:

Übersicht über die Intensität der Calciumoxalatnieder-
schläge in den Lungen von insgesamt 92 anurischen (Op⁺)
Kaninchen mit (Inf⁺) bzw. ohne Infusion (Inf⁻).

(- = kein Niederschlag, (+) = Spur, + = deutlich,
++ = stark, +++ = sehr stark)

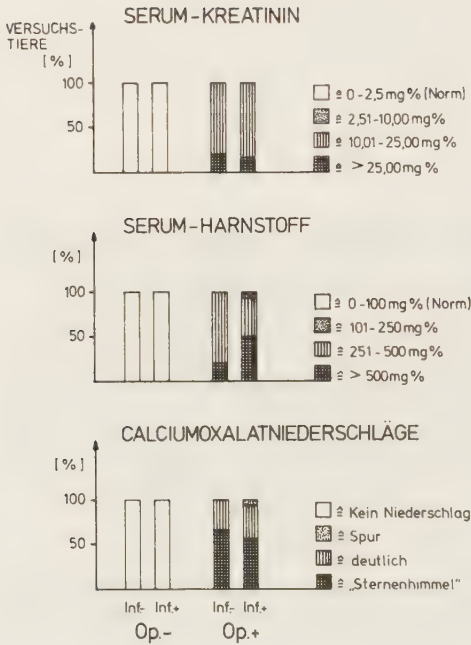


Abb. 7:

Übersicht über das Verhalten der Serumwerte von Kreatinin, bzw. Harnstoff und der Calciumoxalatniederschläge in den Nieren stoffwechselgesunder (Op^-) und anurischen (Op^+) Kaninchen ohne bzw. nach Infusion in Prozent der Versuchstiere

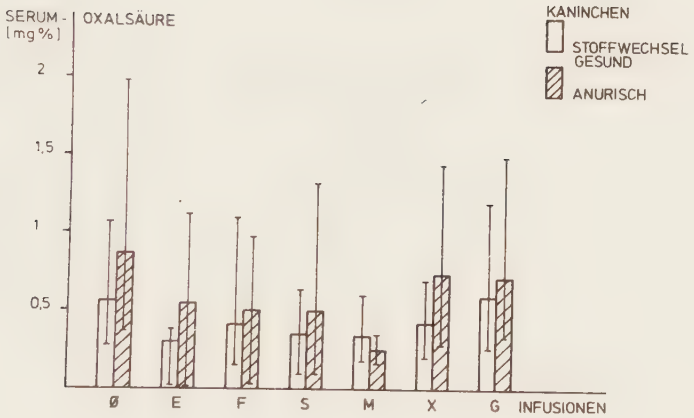


Abb. 8:

Vergleich der Serumwerte von Oxalsäure bei 54 stoffwechselgesunden und 78 anurischen Kaninchen ohne bzw. nach Infusion verschiedener Kohlenhydrate.

(Ø = ohne Infusion, E = Elektrolyte, F = Fruktose, S = Sorbit, M = Mannit, X = Xylit, G = Glukose)

LEBENS LAUF

Am 3.8.1945 wurde ich - Heinrich Weiland - in Passau als Sohn des Schlossermeisters Alfred Weiland und seiner Ehefrau Berta geboren.

Ab September 1951 besuchte ich in Passau vier Klassen Volksschule und trat anschließend in das Adalbert Stifter-Gymnasium über, wo ich am 20.7.1965 das Zeugnis der Reife erhielt.

Im Oktober 1965 verpflichtete ich mich freiwillig auf zwei Dienstjahre bei der Bundeswehr, aus der ich am 30.9.1967 als Fähnrich der Reserve ausschied.

Anschließend begann ich in Hamburg mit dem Studium der Humanmedizin. Ab dem vierten Semester studierte ich in Erlangen. Dort legte ich auch am 8.4.1970 das Physikum und am 20.8.1974 das Staatsexamen ab.

Meine Medizinalassistentenzeit absolvierte ich vom September 1974 bis August 1975 im Städtischen Krankenhaus Pegnitz.

Am 8.10.1975 erhielt ich die Approbation zum Arzt. Seit dem 20.10.1975 arbeite ich am Pathologischen Institut der Universität Erlangen-Nürnberg als Verwalter einer wissenschaftlichen Assistentenstelle.

Ich bin unverheiratet.

Erlangen, im April 1976

Heinrich Gerhard Friedrich Weiland

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen, Hauptstr. 109 (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990